

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 702 766

②1 N° d'enregistrement national :

93 03055

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 C 233/49 , A 61 K 7/42 , 31/195

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15.03.93.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Greff Daniel.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 23.09.94 Bulletin 94/38.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveaux composés synthétiques, procédé de leur obtention et utilisation dans des préparations cosmétiques et dermopharmaceutiques pour améliorer le bronzage.

⑤7 Le brevet décrit la synthèse et l'utilisation de nouveaux dérivés de la tyrosine en tant que précurseurs de la mélanine naturelle, stimulateurs du bronzage, agents antiradicaux ayant en particulier l'avantage d'être résistants à l'eau. Il s'agit en particulier de la N-oléoyl-L-tyrosine et de ses homologues. Les produits sont destinés à la cosmétique et la dermopharmacie.

FR 2 702 766 - A1



L'utilisation cosmétique et dermatopharmaceutique de l'acide aminé tyrosine et de certains dérivés pour accélérer le bronzage naturel est connue. La tyrosine libre n'est pourtant pas très soluble aux concentrations nécessaires et efficaces, son emploi est donc limité. La solution à ce

5 problème, apportée à ce jour, est la dérivatisation de la tyrosine soit par voie chimique soit par voie enzymatique pour faire des produits plus hydrosolubles et donc plus compatibles avec les crèmes et autres produits destinés à la protection solaire: L-malyl-L-tyrosine (brevet français n° 2621916), N-acétyl-tyrosine (UK patent application GB

10 2198042), gluconate de tyrosine et autres.

Ces produits ont des inconvénients technologiques (brunissement dans le temps, odeur, prix) que l'objet de la présente invention se propose de combler.

Il a été découvert, que certains dérivés de la tyrosine, la N-oléoyl-L

15 -tyrosine en particulier, présentent des avantages considérables par rapport aux autres produits dérivés de la tyrosine: la N-oléoyl-L-tyrosine n'est pas soluble dans l'eau, mais soluble dans des lipides, ce qui fait qu'elle peut être facilement incorporée dans des émulsions (crèmes, laits, pommades) à différentes doses. Le faible coût de sa

20 synthèse permet son utilisation à des concentrations très efficaces. Elle se présente sous forme huileuse ou pâteuse, ce qui permet d'éviter toute étape de prédissolution lors de l'emploi.

La chaîne monoinsaturée est stable dans le temps et confère à la molécule une activité antiradicalaire supplémentaire, ce qui complète son action de protection solaire.

Nous allons décrire ces points plus en détail.

5 LA SYNTHÈSE

La synthèse des dérivés N-acylés de la L-Tyrosine peut être réalisée par les voies classiques de la formation d'une liaison amide entre un acide et une amine, à savoir par un chlorure d'acide, par un azoture, par un anhydride, par un ester de paranitrophénol, par un ester de succinimide, par un ester de dicyclohexylcarbodiimide, par un ester de pentafluorophenol, par un ester d'alkyle inférieur, en milieu anhydre ou partiellement aqueux ou, dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, la pyridine, le diméthylformamide et le dichlorométhane.

A titre d'exemple, nous décrivons la synthèse suivante :

15 On mélange sous agitation 38 g d'acide oléique, 170 g de tétrahydrofurane et 14.5 g de triéthylamine. On refroidit à -5°C et on ajoute, toujours en dessous de 0°C , 14.8 g de chloroformate d'éthyle pour former l'anhydride mixte de formule $\text{RCOOCOOC}_2\text{H}_5$ où R est le radical de l'acide oléique. On agite 30 minutes à 0°C , puis on ajoute entre 0 et
20 5°C une suspension de 5.4 g de soude et de 23,56 g de tyrosine, dissous dans 125 g d'eau.

On agite pendant une heure à 0°C , puis 15 heures à 20°C . On ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 2–3 et on filtre l'insoluble sur Clarcel. On décante la phase aqueuse inférieure et on lave le THF par 3 fois 50 g
25 d'eau salée.

On sèche sur 15 g de sulfate de magnésium, puis on concentre sous vide à 50°C; on obtient ainsi 57 g d'une huile jaune de "N-oléoyl-L-tyrosine" contenant 25-30% d'acide oléique libre (tous les pourcentages indiqués par la suite sont des pourcentages massiques).

- 5 Une purification par chromatographie liquide permettrait d'éliminer l'acide oléique en excès mais, pour l'utilisation prévue ceci n'est pas nécessaire. On peut donc employer dans les produits cosmétiques ou dermatopharmaceutiques, des dérivés N-acyl-tyrosine décrits sous forme pure ou sous forme de mélange avec l'acide gras libre
- 10 correspondant en excès. Cette dernière forme a l'avantage supplémentaire, en ce qui concerne l'acide oléique, de profiter de l'activité connue de cet acide, à savoir la capacité de faire pénétrer un principe actif à travers la couche cornée vers l'épiderme.
- Les proportions de l'acide gras libre associé au dérivé de la tyrosine
- 15 peuvent varier entre 0.1 et 40%.

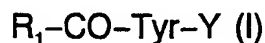
De la même façon peuvent être synthétisés les dérivés N-palmitoléyl-L-tyrosine, N-eicosénoyl-L-tyrosine et N-linoléoyl-L-tyrosine.

- Ces produits sont pourtant plus chers. L'acide oléique utilisé peut provenir de toute source. Il peut être employé sous forme très pure ou bien sous
- 20 forme dite "technique", contenant au moins 65 % d'acide oléique, ce qui implique qu'il contienne un certain pourcentage d'acides gras insaturés autres qu'oléique (linoléique, linolénique, palmitoléique), mais aussi des acides gras saturés. La proportion d'acides gras saturés ne doit toutefois pas dépasser 20%.

Une remarque identique s'applique aux autres acides gras insaturés éventuellement utilisés.

Pour modifier encore la solubilité du produit, il peut être avantageux de préparer un amide ou un ester méthylique ou éthylique de la molécule.

5 La formule générale des produits objets du brevet est donc



dans laquelle :

R_1 désigne un radical hydrocarboné C11 à C19 linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, ou
 10 un mélange de radicaux hydrocarbonés en C11–C19, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 20%.

Y désigne OH, $O^- M^+$, OCH_3 , OC_2H_5 ou NH_2 avec $M^+ = Na^+$, K^+ ou NH_4^+ .

15 Tyr désigne le résidu Tyrosyle tel qu'il est employé dans la description des protéines.

L'activité bronzante :

Des crèmes solaires ont été préparées contenant 0.0% (placebo), 0.5%, 1% et 1.5% de N-oléoyl-L-tyrosine. Quinze personnes volontaires de
 20 phototype II à IV ont appliqué les crèmes, en quantité égales, sur des zones définies de l'avant-bras. Des irradiations UVA, à doses constantes, ont été administrées pendant 2 semaines. La coloration progressive de la peau est mesurée par chromamétrie (MINOLTA).

On constate un bronzage plus rapide avec les crèmes contenant la
 25 N-oléoyl-L-tyrosine qu'avec le placebo : l'effet dose est significatif.

En comparaison, d'autres dérivés de la tyrosine à la concentration équivalente ont une activité d'accélération de bronzage inférieure.

La résistance à l'eau :

Un test de bronzage supplémentaire avec 3 personnes a été entrepris.

- 5 Après l'application de la crème contenant la N-oléoyl-L-tyrosine (1.5%) suivie d'une période d'attente de 10 minutes, l'endroit d'application a été lavé à l'aide d'une éponge imbibée d'eau. L'irradiation UVA a été effectuée directement après séchage du bras à l'aide d'une serviette.

- 10 La N-oléoyl-L-tyrosine a été comparée aux dérivés hydrosolubles de la tyrosine du commerce aux concentrations équivalentes.

Il en résulte que la N-oléoyl-L-tyrosine reste absorbée dans la peau et peut agir en tant qu'accélérateur de bronzage, alors que les dérivés hydrosolubles ont été en grande partie éliminés par le "lavage".

Test d'activité "antiradicalaire"

- 15 Pour ce test, on met des acides gras polyinsaturés (lécithines naturelles) en présence d'un système fortement oxydatif ($H_2O_2 + FeCl_2$). On rajoute le produit à tester aux concentrations habituelles et on mesure l'apparition des peroxydes lipidiques qui peuvent être dosés par voie chimique ou spectroscopique.

- 20 La N-oléoyl-L-tyrosine à 1% et à 2% montre une forte activité antiradicalaire (95% et 98% d'inhibition de la peroxydation).

Les dérivés de la tyrosine objets du brevet peuvent être avantageusement utilisés dans tout produit cosmétique ou dermatopharmaceutique, dans les gels, les lotions, les émulsions H/E ou E/H, les laits, les pommades et onguents, pâtes, dans les huiles corporelles, les lotions

capillaires, les shampooings les savons, les sticks et les crayons, les sprays.

Ils s'emploient non seulement dans les produits pour la préparation au
5 soleil, dans les produits de protection solaire et dans les produits après-
soleil, mais également dans toute préparation cosmétique de soins,
permettant de protéger la peau durant la journée même contre les faibles
doses d'irradiation (exposition quotidienne normale): les crèmes de jour,
les fonds de teint, les produits de maquillage, les masques, lipsticks.

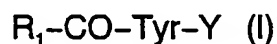
10 Cette liste n'est pas limitative.

Pour être efficace, il faut employer des doses variant de 0.05 à 10%, de
préférence entre 0.1 et 5% du composé de formule (I) selon l'effet désiré.
On emploie le composé de formule (I) en présence d'un adjuvant choisi
parmi les corps gras, les solvants, l'eau, les épaississants, les émulsions,
15 les produits hydratants, les adoucissants, les filtres solaires, les
germicides, les colorants, les conservateurs, les parfums, les propulseurs
et les tensio-actifs.

Les composés de formule (I) peuvent être incorporés dans des vecteurs
comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et
20 nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules ou,
absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites
et autres supports minéraux.

REVENDICATIONS

- 1) Nouveaux composés chimiques de formule générale :



dans laquelle :

- 5 * R_1 désigne un radical hydrocarboné C11 à C19 linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, ou un mélange de radicaux hydrocarbonés en C11-C19, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 20%.
- 10 * Y désigne OH, $O^- M^+$, OCH_3 , OC_2H_5 ou NH_2 avec $M^+ = Na^+$, K^+ ou NH_4^+ .
- * Tyr désigne le résidu Tyrosyle tel qu'il est employé dans la description des protéines.
- 15 2) Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 est un radical dérivé de l'acide oléique ou linoléique.
- 3) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisés en ce que Y est OH ou $O^- M^+$ avec $M^+ = Na^+$ ou K^+ ou NH_4^+ .

- 4) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que R_1 est le radical de l'acide oléique technique contenant au moins 65% d'acide oléique et au plus 20% d'acide gras saturé.
- 5 5) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce qu'ils sont utilisés sous forme de mélange avec de l'acide gras libre, où la proportion de l'acide gras libre varie entre 0,1 et 40 %.
- 10 6) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait qu'il consiste à acyler la fonction amine de la tyrosine ou d'un tyrosine-amide par un chlorure d'acide, par un anhydride, par un azoture, par un ester paranitrophénol, par un ester de succinimide, par un ester de dicyclohexylcarbodiimide, par un ester de
- 15 pentafluorophénol, par un ester d'alkyle inférieur, en milieu anhydre ou partiellement aqueux ou dans des solvants tels que le tetrahydrofuranne, la pyridine, le diméthylformamide et le dichlorométhane.

- 7) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 6 caractérisé par le fait que l'anhydride est un anhydride mixte de formule $R_1COOCOOC_2H_5$, R_1 étant le radical de l'acide oléique.
- 5 8) Composition à usage cosmétique ou dermatopharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient 0.05 à 10% en poids, de préférence 0.1 à 5% de composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications de 1 à 5 en présence d'un adjuvant choisi parmi les corps gras, les solvants, l'eau, les épaississants,
- 10 les émulsions, les produits hydratants, les adoucissants, les filtres solaires, les germicides, les colorants, les conservateurs, les parfums, les propulseurs et les tensio-actifs.
- 9) Composition à usage cosmétique ou dermatopharmaceutique, selon la revendication 8 caractérisée en ce qu'elle est présentée dans
- 15 toute forme galénique employée en cosmétique ou dermatopharmacie : gels, lotions, émulsions H/E et E/H, laits, pommades et onguents, pâtes, huiles corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays.

- 10) Composition à usage cosmétique ou dermopharmaceutique, selon les revendications 8 et 9 caractérisée en ce que les composés, selon revendications 1 à 5, sont incorporés dans des vecteurs comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-,
5 micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9303055
FA 486502
PAGE1

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 500 332 (NATIONAL FOOD RESEARCH INSTITUTE MINISTRY OF AGRICULTURE) * page 3, ligne 30 - ligne 39; revendications 1-4, 6 et 12 *	1-3,7-10
Y	* le document en entier *	1-10
Y,D	GB-A-2 198 042 (INDUCHEM A.G.) * revendications 1,2,8 *	1-10
X	DATABASE WPI Week 9138, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 91-276708 & JP-A-3 181 417 (NIKKO KK) * abrégé *	1-3
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. vol. 112, no. 9, 25 Avril 1990, GASTON, PA US pages 3547 - 3554 NOEL G. HARVEY ET AL. 'Chiral Molecular Recognition in the Thermodynamics of Spreading and transition for Racemic and Enantiomeric Stearoyltyrosine films' * page 3548 , figure 1 *	1
A	WO-A-9 014 429 (NOVO NORDISK A/S) * page 6, ligne 16; revendications 1 - 4, 22 *	1-3,8-10
A	EP-A-0 313 446 (BIOEUROPE) * abrégé *	1,8-10
D	& FR-A-2 621 916	
-/--		
Date d'achèvement de la recherche 10 NOVEMBRE 1993		Examinateur RUFET J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9303055
FA 486502
PAGE2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	SEIFEN, OLE, FETTE, WACHSE vol. 116, no. 10, 5 Juillet 1990, AUGSBURG, DE pages 406 - 410 W. TUR 'Kosmetische Wirkstoffkomplexe für Sonnenschutzpräparate,...' * le document en entier *	1,8,9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.5)
Date d'achèvement de la recherche 10 NOVEMBRE 1993		Examinateur RUFET J.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		